

## NOVEL IMIDE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

**Patent number:** JP63010786  
**Publication date:** 1988-01-18  
**Inventor:** KOJIMA YOSHIYUKI; others: 03  
**Applicant:** SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD  
**Classification:**  
 - international: C07D411/12; A61K31/435  
 - european:  
**Application number:** JP19860154747 19860701  
**Priority number(s):**

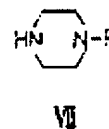
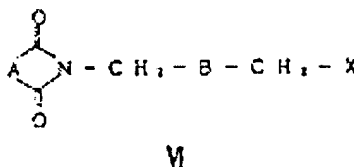
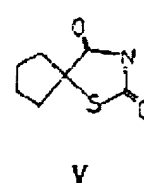
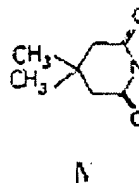
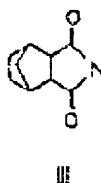
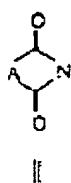
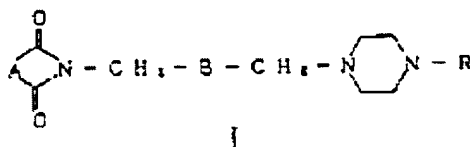
## Abstract of JP63010786

**NEW MATERIAL:** A compound expressed by formula I (formula II represents formulae III-V, etc.; B represents CH=CH or C identical; R represents phenyl, 2-pyridyl, 2-pyrimidinyl or 1,2-benzo-3-isothiazolyl, provided that formula II does not represent formula III, etc. when R represents 1,2-benzo-3-isothiazolyl) or acid addition salt thereof.

**EXAMPLE:** N-[4-{4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl}-2-trans-butenyl]bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-di-exo-carboximide.

**USE:** An antipsychotic agent, antianxiety agent and synthetic intermediates therefor.

**PREPARATION:** A compound expressed by formula VI (X represents eliminating group) {example; N-(4-chloro-2-trans-butenyl)bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-di-exo-carboximide, etc.} is condensed with a piperazine derivative expressed by formula VII.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Atty Docket#: 305158-999193  
 Serial #: 10/669,875  
 Reference: A14

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-10786

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)1月18日

C 07 D 411/12  
A 61 K 31/435

A A B  
A A E

6761-4C  
7252-4C  
7252-4C

※審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 新規イミド誘導体およびその製造法

⑯ 特 願 昭61-154747

⑰ 出 願 昭61(1986)7月1日

特許法第30条第1項適用 昭和61年4月2日~4日 社団法人日本薬学会主催の日本薬学会第106年  
会において講演要旨集をもって発表

⑱ 発 明 者 小 島 淳 之 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株  
式会社内

⑲ 発 明 者 丸 山 勇 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株  
式会社内

⑳ 発 明 者 安 徳 富士雄 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株  
式会社内

㉑ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目40番地

㉒ 代 理 人 弁理士 高 島 一  
最終頁に続く

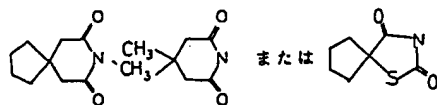
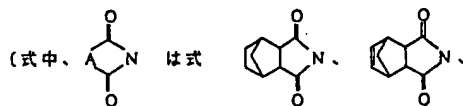
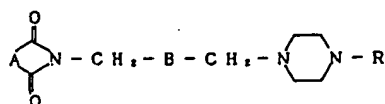
# 明 細 書

## 1. 発明の名称

新規イミド誘導体およびその製造法

## 2. 特許請求の範囲

### (1) 一般式

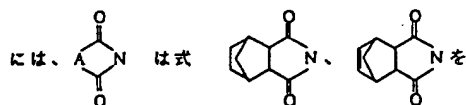


で示される基を、BはCH=CH基またはC=C  
基を、Rはフェニル基、2-ピリジル基、2-ピ

リミジニル基または式  $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$  で示される1,2-

ベンゾ-3-イソチアゾリル基を要し、但し、

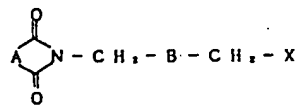
Rが1,2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基の場合



含まない。また上記フェニル基、2-ピリジル基  
および2-ピリミジニル基はハロゲン原子、炭素  
原子数1~4のアルコキシ基またはシアノ基で置  
換されていてもよい。) )

で表わされるイミド誘導体またはその酸付加塩。

### (2) (a) 一般式



(式中、 $\text{A}$  は後述と同じ意味を有し、Xは脱  
離基を表す。)

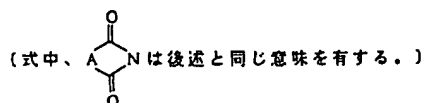
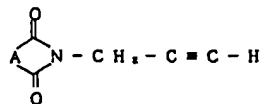
で表わされる化合物と一般式



(式中、Rは後述と同じ意味を有する。)

で表わされるピペラジン誘導体とを縮合させるかまたは、

(b) 一般式

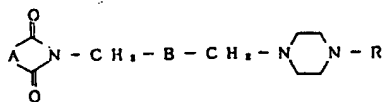


で表わされる化合物と一般式



(式中、Rは後述と同じ意味を有する。)

で表わされるピペラジン誘導体をホルムアルデヒドの存在下マンニッヒ (Mannich) 反応に付し、必要に応じて水素添加することとを特徴とする一般式



で表わされるイミド誘導体またはその酸付加塩の製造法。

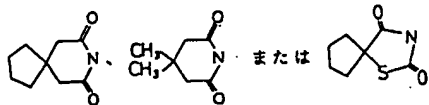
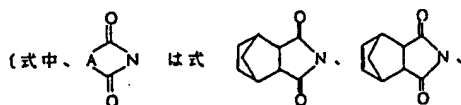
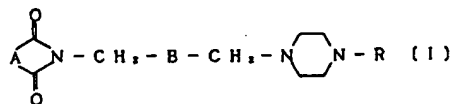
### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規なイミド誘導体またはその酸付加塩およびその製造法に関する。

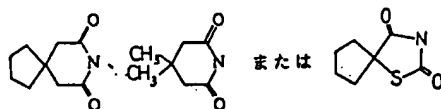
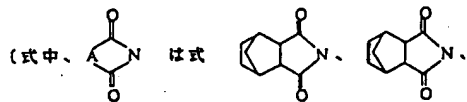
(発明の開示)

さらに詳しくは、一般式 (I)

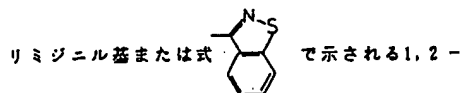


で示される基を、BはCH=CH基またはC=C基を、Rはフェニル基、2-ピリジル基、2-ピ

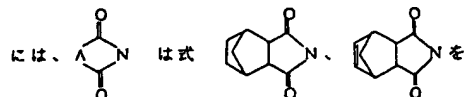
(余白)



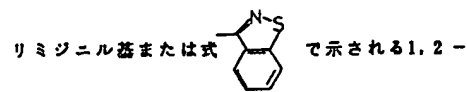
で示される基を、BはCH=CH基またはC=C基を、Rはフェニル基、2-ピリジル基、2-ピ



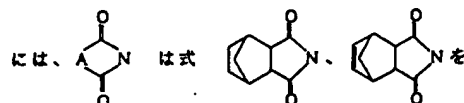
ベンゾ-3-イソチアゾリル基を要し、但し、Rが1,2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基の場合



含まない。また上記フェニル基、2-ピリジル基および2-ピリミジニル基はハロゲン原子、炭素原子数1~4のアルコキシ基またはシアノ基で置換されていてもよい。)



ベンゾ-3-イソチアゾリル基を要し、但し、Rが1,2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基の場合



含まない。また上記フェニル基、2-ピリジル基および2-ピリミジニル基はハロゲン原子、炭素原子数1~4のアルコキシ基またはシアノ基で置換されていてもよい。)

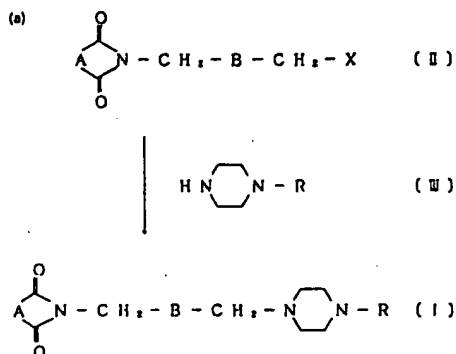
で表わされるイミド誘導体またはその酸付加塩およびその製造法に関する。

一般式 (I) で表わされる本発明化合物は、有用なる薬理作用、特に、抗精神病作用、抗不安作用等の中枢作用を有する化合物であるのみならず、抗精神病薬、抗不安薬の合成の中間体としても有用なる化合物でもある。

一般式 (I) で表される本発明化合物が、医薬品として許容される酸付加塩を形成する酸として

は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸または酢酸、酪酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸などの有機酸の中から適宜選択することができる。

本発明化合物は、例えば次に示す反応経路に従って製造することができる。



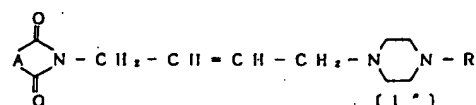
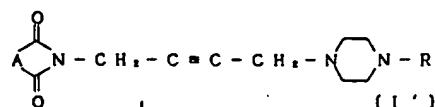
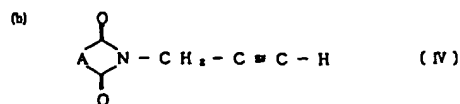
(以下余白)

と一般式(III)で表わされるピペラジン誘導体とを適当な有機溶媒中、好ましくは酸結合剤の存在下で反応させることにより前記一般式(I)で表わされるイミド誘導体を製造することができる。本反応は室温ないしは加熱下で反応させることが望ましい。

好ましい溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の極性溶媒、n-ブチルアルコール等のアルコール類、アセトン等のケトン類等が挙げられ、酸結合剤としては、例えば炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩または水素化物、トリエチルアミン、ピリジン等の第三級アミン等を挙げることができる。

さらに、本縮合反応においては、酸結合剤を加えて、ヨウ化カリウム等の塩を加えてもよい。

Xで示される脱離基は、アミン誘導体との縮合反応に用いられる一般的脱離基であり、好ましく



し、Xは脱離基を表わす。)

即ち、一般式(II)で表わされるイミド誘導体

は塩素原子、臭素原子、沃素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルまたはアリールスルホニルオキシ基等である。

又、別の方法としては、一般式(IV)で表わされるN-プロパルギルイミド誘導体に一般式(V)で表わされるピペラジン誘導体とホルムアルデヒドを、不活性溶媒中、マンニッヒ型に反応させることにより、一般式(I)中、一般式(I')で表わされる化合物を製造することができる。

本反応においては金属イオンによる触媒効果が大きく、たとえば塩化銅、硫酸銅、酢酸銅、塩化鉄等は効果の大きいものとして挙げられる。

不活性溶媒とは反応に関与しない溶媒を意味し、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、メチレンジグリコールジメチルエーテル、メチルセロソルブ等各種のもの及びそれらの混合物が挙げられる。

反応は一般的には使用溶媒の沸点またはそれ以下の温度範囲で加熱して促進することもできるが、

また場合によっては冷却してこれを抑制することもできる。

更に、本発明化合物中で一般式(Ⅰ)のBがC<sub>H</sub>=C<sub>H</sub>である化合物、即ち一般式(Ⅰ')で表わされる化合物は、BがC≡Cである化合物、即ち一般式(Ⅰ'')で表わされる化合物を、接触還元触媒の存在下、適当な溶媒中で水素と接触させ、等モルの水素添加を行うことにより製造される。

還元触媒としては白金、パラジウム、ロジウム、ニッケル、コバルト等の一般的に水素添加反応に使用される触媒を同様に適用することが可能であるが、この際原料化合物と等モルの水素が吸収されたことを認めた時点で反応を停止させることが望ましい。

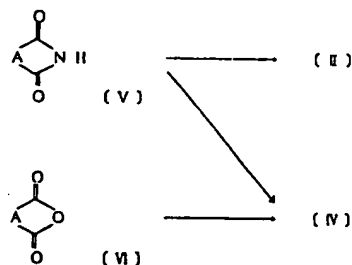
部分還元触媒としてはパラジウム-炭酸カルシウム、パラジウム-硫酸バリウム等の活性の弱い触媒がより望ましく、またリンドラー触媒等のこれらの弱活性の触媒をさらに塩基性アミン、硫酸化合物、鉛化合物等で被毒した触媒を用いることはさらに望ましい。この際においても、原料化合

物と等モルの水素が吸収されたことを認めた時点で反応を停止させることが望ましい。

この部分水素添加反応は望ましくはベンゼン、トルエン、ヘキサン、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の不活性溶媒中にて実施し、その反応温度および水素圧に関しては、加温加圧下条件も可能であるが、常温常圧条件で充分反応は進行し、場合によっては冷却下で行うこともできる。

反応終了後は通常の有機化学的手法に従って目的物を単離、精製することができる。

前記一般式(Ⅱ)および(Ⅳ)で表わされる原料化合物は、例えば次の反応経路



に従って、特開昭58-126865号公報、特開昭57-80381号公報、特開昭58-118582号公報又はジョーンズら、J. Chem. Soc., 91 (1946)に記載の上記一般式(V)又は(VI)で表わされる化合物より製造することができる。また、前記一般式(Ⅲ)で表わされる原料化合物は公知である。

一般式(Ⅰ)で表わされる本発明化合物は、前述のようにそれ自体中枢作用を有し、医薬として有用であるが、さらに、例えば一般式(VII)



で表わされるイミド誘導体の製造中間体としても有用である。上記一般式(VII)で表わされる化合物は、抗精神病薬あるいは抗不安薬として有用な化合物であり、これらは、本発明化合物(Ⅰ)を一般的手法に従って、接触還元反応に付すこと

によって製造することができる。

前記一般式(Ⅰ)で表わされる本発明化合物は、これを抗精神病薬あるいは抗不安薬として用いるにあたり、例えば錠剤、カプセル剤、液剤等の通常の剤型で経口的または非経口的に投与することができる。このような剤型は、通常の担体、賦形剤、結合剤、安定化剤などと本発明化合物を配合することにより製造することができる。

投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、通常は成人に対し1日あたり0.2~1500mg、好ましくは1~500mgを1回または数回にわけて投与することができる。

#### (参考例・実施例)

以下に参考例および実施例により、本発明を説明するが、本発明はもとより、これに限定されるものではない。

#### 参考例1

N-プロパルギルピシクロ(2,2,1)-ヘプタソ-  
2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

プロパルギルアミン (1.12 g) の乾燥テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中へ、室温攪拌下、無水ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボン酸 (1.64 g) の乾燥テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下した後、徐々に加熱して溶媒等を留去し、油浴温度を150℃にして、30分そのまま保った。残留物をクロマト精製することにより、表記化合物を81%で得た。

融点 94-94.5℃

#### 参考例2

8-プロパルギル-8-アザスピロ (4,5) デカン-7,9-ジオン

8-アザスピロ (4,5) デカン 7,9-ジオン (1.67 g)、プロパルギルブロマイド (2.62 g) 及び無水炭酸カリウムの粉末 (3.32 g) の乾燥アセトン (25 ml) 溶液を加熱還流下、7時間、攪拌した。

冷却後、無機物を濾別し、濾液を減圧下、濃縮して得られた油状物にクロロホルム (20 ml) およびn-ヘキサン (20 ml) を加えた後、不溶物

をセライトを用いて濾別した。

その濾液をエバポレートすることにより、表記化合物を油状物として、定量的に得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.50 (d, 2.4Hz) 2H;  
2.63 (s) 4H; 2.12 (t, 2.4 Hz) 1H;  
1.85-1.4 (c, m) 8H

参考例1または参考例2と同様な方法により、以下の一般式 (IV) で表わされる化合物を得た。

N-プロパルギル-3,3-ジメチルグルタルイミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.50 (d, 2.5Hz) 2H;  
2.53 (s) 4H; 2.13 (t, 2.5Hz) 1H;  
1.08 (s) 6H

N-プロパルギルビシクロ (2,2,1) ヘプタ-5-エン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

融点 124-126℃

8-プロパルギル-6-チア-8-アザスピロ (4,4) ノナン-7,9-ジオン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.36 (d, 3.0Hz) 2H;  
2.65-1.65 (c, m) 9H  
IR (フィルム法): 2110, 1735, 1665 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例3

N-(4-クロロ-2-トランス-ブテニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド (3.30 g) の乾燥ジメチルホルムアミド (35 ml) 溶液中へ、窒素気流中、攪拌下、1,4-ジクロロ-トランス-2-ブテン (15.0 g)、および無水炭酸カリウムの粉末 (3.40 g) を加えた後、90℃~100℃で2時間反応させた。

溶媒および過剰のジクロライドを減圧留去後、残渣にトルエン (100 ml) を加え、その溶液を水洗した。その後、トルエンを留去して得られた油状物をクロマト精製することにより、表記化合物を油状物として、89%で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.95-5.7 (m) 2H;  
4.05 (t, 5.4Hz) 4H; 2.72 (d, 1.5Hz) および 2.63 (s) 4H; 1.85-1.0 (c, m) 6H  
IR (フィルム法): 1755, 1690 cm<sup>-1</sup>

参考例3と同様な方法により以下の一般式 (II) で表わされる化合物を得た。

N-(4-クロロ-2-シス-ブテニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.7 (m) 2H;  
4.22 (d, 4.5Hz) および 4.14 (d, 10.5Hz) 4H;  
2.70 (d, 1.5Hz) および 2.60 (s) 4H;  
1.8-1.0 (c, m) 6H

IR (フィルム法): 1760, 1690 cm<sup>-1</sup>

8-(4-クロロ-2-トランス-ブテニル)-8-アザスピロ (4,5) デカン-7,9-ジオン

融点 61-62℃

#### 実施例1

N-{4-{4-(2-ビリミジニル)-1-ピラジニル}-2-トランス-ブテニル} ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

N-(4-クロロ-2-トランス-ブテニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-

カルボキシイミド (1.02 g) の乾燥ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液中へ、室温攪拌下、1-(2-ピリミジニル) ピペラジン (0.65 g) および無水炭酸カリウム粉末 (0.80 g) を加え、90~100℃で2時間、攪拌を続けた。

反応液を濃縮後、トルエン (50 ml) を加え、水洗した。トルエン留去後、得られた残渣をクロマト精製することにより、表記化合物を油状物として、87%で得た。

融点 (クエン酸塩) 150-152℃ (分解)

#### 実施例 2

N-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

N-プロパルギルビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド (406mg) のジオキサン (1 ml) 溶液中へ、室温、攪拌下、1-(2-ピリミジニル) ピペラジン (331mg) のジオキサン (1 ml) 溶液、35%ホルムアルデ

下、攪拌した。

触媒を濾別後、テトラヒドロフランを留去し、残留物をクロマト精製することにより、表記化合物を油状物として63%で得た。

融点 (塩酸塩) 180-183℃

実施例 1、2 または 3 と同様な方法により、以下の一般式 (1) で表わされる化合物を得た。

① N-(4-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

融点 (塩酸塩) 169-170℃

② N-(4-(4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

融点 (塩酸塩) 156-159℃

③ N-(4-(4-(3-シアノ-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

ヒド水溶液 (0.33 ml) 及び硫酸銅 (18 mg) の水 (1 ml) 溶液を滴下した後、70-80℃で2時間、攪拌を続けた。

濃縮後、残渣にトルエンを加え、不溶物を濾別後、トルエンを留去し、その残渣をクロマト精製することにより、表記化合物を結晶として、99%で得た。

融点 122-123℃

#### 実施例 3

N-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド

N-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル) ビシクロ (2,2,1) ヘプタン-2,3-ジ-エキソ-カルボキシイミド (0.38 g) を、事前に水素下で処理された5%パラジウム-硫酸バリウム (38 mg) を含む、テトラヒドロフラン (20 ml) 中へ溶かした後、等モルの水素が吸収されるまで、水素気流下で室温

融点 (塩酸塩) 185-189℃

④ 8-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル)-8-アザスピロ (4,5) デカン-7,9-ジオン

融点 (塩酸塩) 191-193℃

⑤ 8-(4-(4-(1,2-ベンゾ-3-イソチアゾリル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル)-8-アザスピロ (4,5) デカン-7,9-ジオン

融点 (塩酸塩) 191-192℃

⑥ 8-(4-(4-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル)-2-ブチニル)-8-アザスピロ (4,5) デカン-7,9-ジオン

融点 (塩酸塩) 194-196℃

⑦ 8-(4-(4-(1,2-ベンゾ-3-イソチアゾリル)-1-ピペラジニル)-2-トランス-ブチニル)-8-アザスピロ (4,5) デカン-7,9-ジオン

融点 125-126℃

⑧ N-(4-(4-(2-ピリミジニル)-1-

-ビベラジニル)-2-ブチニル)3,3-ジメチ  
ルグルタルイミド

融点(塩酸塩)201-202℃

⑨ N-(4-(4-(5-フルオロ-2-ビリ  
ミジニル)-1-ビベラジニル)-2-ブチニル  
)ピシクロ(2,2,1)ヘプタン-2,3-ジ-エキ  
ソ-カルボキシイミド

融点(塩酸塩)202-203℃

⑩ 8-(4-(4-(3-シアノ-2-ビリジ  
ル)-1-ビベラジニル)-2-ブチニル)-6  
-チア-8-アザスピロ(4,4)ノナン-7,9-  
ジオン

融点(塩酸塩)203-205℃

⑪ N-(4-(4-(2-ビリミジニル)-1  
-ビベラジニル)-2-ブチニル)ピシクロ(2,  
2,1)ヘプタ-5-エン-2,3-ジ-エキソ-カ  
ルボキシイミド

融点 114-115℃

特許出願人 住友製薬株式会社

代理人 弁理士 高 島



第1頁の続き

⑨Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

//(C 07 D 411/12  
277:00  
211:00)  
(C 07 D 411/12  
277:00  
239:00)  
(C 07 D 411/12  
275:00  
211:00)

⑦発明者 石 墨 紀 久 夫 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株  
式会社内